

University of Groningen

Prostaglandin modulation of smooth muscle functions

Vermue, Nicolaas Adrianus

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1987

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Vermue, N. A. (1987). *Prostaglandin modulation of smooth muscle functions*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

Gladde spieren verzorgen de functie van o.a. het gastro-intestinale en urogenitale systeem, de luchtwegen en de bloedvaten. De contractie-toestand van deze spieren wordt gereguleerd via neuronale en endocriene systemen die daartoe respectievelijk neurotransmitters en hormonen afgeven. Prostaglandines worden wel lokale hormonen genoemd omdat ze na synthese en afgifte hun effect vooral opwekken bij naburige cellen. Voor de synthese zijn geen gespecialiseerde cellen nodig. Fosfolipiden uit de celmembraan vormen het basis-materiaal voor de synthese van arachidonzuur, dat onder meer door het enzym cyclo-oxygenase omgezet kan worden in endoperoxides, dat in een aantal volgreacties uiteindelijk in de prostanoiden thromboxaan A_2 , prostacycline, prostaglandine E_2 en prostaglandine $F_{2\alpha}$ omgezet kunnen worden. Gladde spieren kunnen door deze prostanoiden aangezet worden tot relaxatie of contractie afhankelijk van het type spier en het toegepaste prostanoid. In dit proefschrift wordt naast de energiehuishouding en de electrofysiologische eigenschappen van gladde spieren de vraag onderzocht waardoor de uiteenlopende contractiele effecten van een bepaald prostanoid in verschillende gladde spieren veroorzaakt worden.

Een verandering in de contractie toestand van gladde spieren gaat gepaard met aanpassing van de energiehuishouding en de ion-stromen door de celmembraan. In hoofdstuk 2.1 worden experimenten beschreven waarbij de energierijke fosfaten in intacte gladde spieren bij verschillende contractietoestanden gemeten zijn m.b.v. ^{31}P -NMR spectroscopie. Tijdens volledige relaxatie hebben de ATP en fosfocreatine concentraties een stabiel niveau van 4,6, respectievelijk 7,7 mM. Bij maximaal gestimuleerde contractie namen deze waarden af tot 1,5 en 0 mM, waarbij het vrijkomende orthofosfaat zorgt voor een cellulaire verzuring van maximaal 0,6 pH eenheden. Gebleken is dat veranderingen in het contractie niveau ingrijpende gevolgen heeft voor de energie huishouding, die evenwel geen irreversibele schade veroorzaken.

Uit verschillende publicaties was gebleken dat chloride fluxen door de celmembraan bijdragen aan de regulatie van de intracellulaire zuurgraad. In hoofdstuk 2.2 worden experimenten beschreven waarmee het chloride transport in gladde spiercellen van de ureter onderzocht is met behulp van chloor selectieve micro-electrodes voor intracellulair gebruik. De intracellulaire chloride activiteit in deze cellen was 51 mM. De resultaten laten zien dat de permeabiliteit van de gladde spiercellen (P_{Cl}) erg laag is, de intracellulaire chloride activiteit hoger is dan op grond van de membraan potentiaal te verwachten is en dat de gradient over de celmembraan wordt opgebouwd door anion-uitwisselings mechanismen.

In hoofdstuk 3 wordt de invloed van prostanoiden op verschillende gladde spieren beschreven en de oorzaak van tegengestelde effecten geïnduceerd door een

prostanoïde in verschillende typen gladde spieren onderzocht. In hoofdstuk 3.1 wordt de door prostaglandine E_1 en E_2 en prostacycline geïnduceerde vasodilatatie bestudeerd in het geïsoleerde konijneoor. De vasodilatatie werd opgewekt in de kleinere bloedvaten en capillairen, terwijl de arterie en de venen niet reageerden. Directe verhoging van het intracellulaire c-AMP, door forskoline en Iso Butyl Methyl Xantine (IBMX), veroorzaakten eveneens vasodilatatie. Geconcludeerd werd dat de prostanoiden vasodilatatie kunnen opwekken via activering van adenylaat cyclase in de capillairen. Het stabiele prostacycline analogon iloprost induceerde eveneens vasodilatatie, waarbij heterologe desensitisatie van prostanoïde receptoren aangetoond kon worden.

Voor gedetailleerde bestudering van het mechanisme van de prostanoïde geïnduceerde relaxaties is een vaatbed niet geschikt. Prostaglandine E_1 en E_2 induceren ook relaxatie van de ureter gladde spieren (hoofdstuk 3.2), waarvan nadere bestudering mogelijk is. De prostaglandines veroorzaken relaxatie, hyperpolarisatie van de membraan potentiaal en toename van het c-AMP gehalte van de spiercellen. De hyperpolarisatie trad op bij relatief hoge concentraties en was van ondergeschikt belang voor de sturing van de relaxaties. Forskoline en IBMX veroorzaakten dezelfde contractiele en electrofysiologische reacties als de prostaglandines. De resultaten lieten zien dat door E type prostaglandines geïnduceerde relaxaties van ureter gladde spiercellen lopen via stimulatie van adenylaat cyclase.

In verschillende publicaties is aangetoond dat reacties van gladde spieren op farmaca afhankelijk kunnen zijn van de leeftijd van het organisme. In de hoofdstukken 3.3 en 3.4 is de leeftijdsafhankelijkheid van taenia caecum, respectievelijk trachea gladde spieren op E en F type prostanoiden beschreven. De maximaal door prostanoiden geïnduceerde contracties bleken in taenia caecum na de geboorte te verdubbelen, maar in de trachea constant te blijven. De kalium-geïnduceerde contracties namen toe in grootte met de leeftijd, wat bij gebruik van een cholinergicum niet optrad. In beide gladde spieren bleek een leeftijdsafhankelijke ontwikkeling van de spanningsafhankelijke calcium kanalen voor te komen. Uit de resultaten bleek dat prostanoiden in beide spieren de receptor gestuurde calcium-kanalen activeren. In de taenia caecum stimuleren deze kanalen via depolarisatie eveneens de spanningsafhankelijke calcium kanalen om een maximaal effect te bereiken. In de trachea waren geen deze spanningsafhankelijke kanalen niet betrokken bij de prostaglandine E_2 geïnduceerde contractie.

In hoofdstuk 3.1 was gebleken dat in-vitro receptor desensitisatie kan optreden bij door prostanoiden geïnduceerde effecten. In hoofdstuk 3.5 is het stabiele analogon 16,16-dimethyl prostaglandine E_2 in hogere concentraties toegepast om desensitisatie te induceren in taenia caecum en trachea gladde spieren. De door de prostanoiden E_2 en I_2 geïnduceerde contracties konden met deze methode selectief onderdrukt worden, zonder dat beïnvloeding van de relaxaties optrad. De in

ocht. In hoofdstuk 3.1
nduceerde vasodilata-
atie werd opgewekt in
de venen niet reageer-
forskoline en Iso Bu-
odilatatie. Geconclu-
vekken via activering
cycline analogon ilop-
ge desensitisatie van

de prostanoïde geïn-
dine E_1 en E_2 induce-
(3.2), waarvan nadere
relaxatie, hyperpolari-
AMP gehalte van de
concentraties en was van
forskoline en IBMX ver-
acties als de prostag-
andines geïnduceerde
van adenylaat cycla-

an gladde spieren op
anisme. In de hoofd-
caecum, respectieve-
aren. De maximaal
ia caecum na de geb-
a. De kalium-geindu-
t bij gebruik van een
n leeftijdsafhankelij-
alen voor te komen.
e receptor gestuurde
deze kanalen via de-
nalen om een maxi-
ingsafhankelijke ka-
contractie.

itizatie kan optreden
5 is het stabiele ana-
ies toegepast om de-
spieren. De door de
deze methode selec-
xaties optrad. De in

de taenia caeum onder normale omstandigheden door prostaglandine E_2 en pro-
stacycline geïnduceerde contracties bleken opgebouwd te zijn uit een domineren-
de contractie en een relaxatie die allen na de desensitizatie aantoonbaar was.

De in hoofdstuk 3 beschreven resultaten laten zien dat verschillende recepto-
ren verantwoordelijk zijn voor de contraherende en relaxerende effecten van een
prostanoïde, waarbij de contracties verlopen via receptor gestuurde calcium ka-
nalen en de relaxaties via receptor gestimuleerde c-AMP synthese.